

平成26年度感染症危機管理研修会

---

# 小児における インフルエンザワクチンの有効性について

福島 若葉

大阪市立大学大学院医学研究科 公衆衛生学

於:国立感染症研究所 (2014.10.15)

# 背景

## ➤ インフルエンザワクチンの有効性

- **分析疫学研究に基づく論拠** : わが国ではまだ十分とは言えない
- **研究手法は未だ発展途上**
- 無作為化比較試験 (RCT) を 1 シーズンのみ実施しても、  
堅固な論拠を得られない

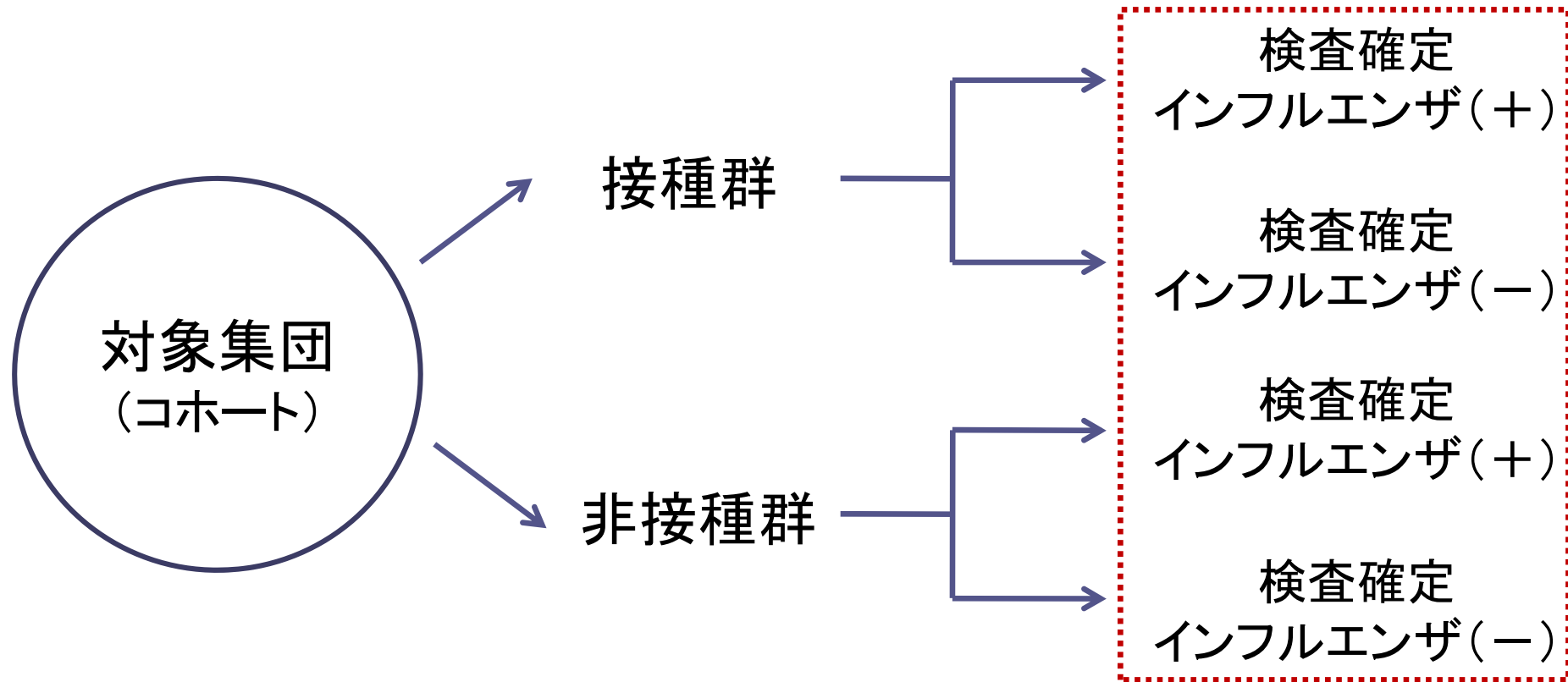
- 1) 流行ウイルス : 時、場所で異なる
- 2) 抗体保有者の割合 : 時、場所、年齢で異なる
- 3) ワクチン株 : シーズンにより異なる

たとえRCTの結果であっても、「その時・場所・対象集団に特異的な結果」

( **time-, place-, and subject-specific observation** )

# コホート研究

接種群・非接種群を, 等しいintensityで追跡?



「受診者だけ」を対象に確認

⇒ 受診行動が影響

- 受診しないと検査診断できない
- 受診行動: 接種者 ≠ 非接種者?

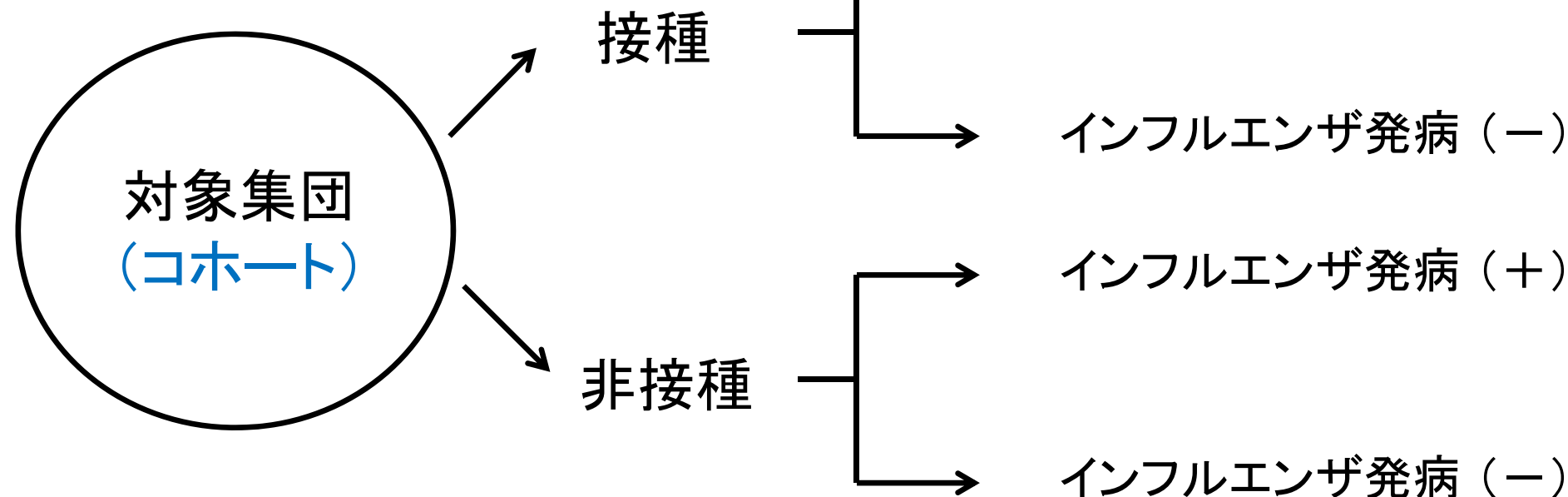
調査の方向

(コホートを追跡し、疾病の発生状況を調査)

# コホート研究

6歳未満小児における  
ワクチン有効率 約25%

Fujieda M, et al. Vaccine 2006;  
Ochiai H, et al. Vaccine 2009



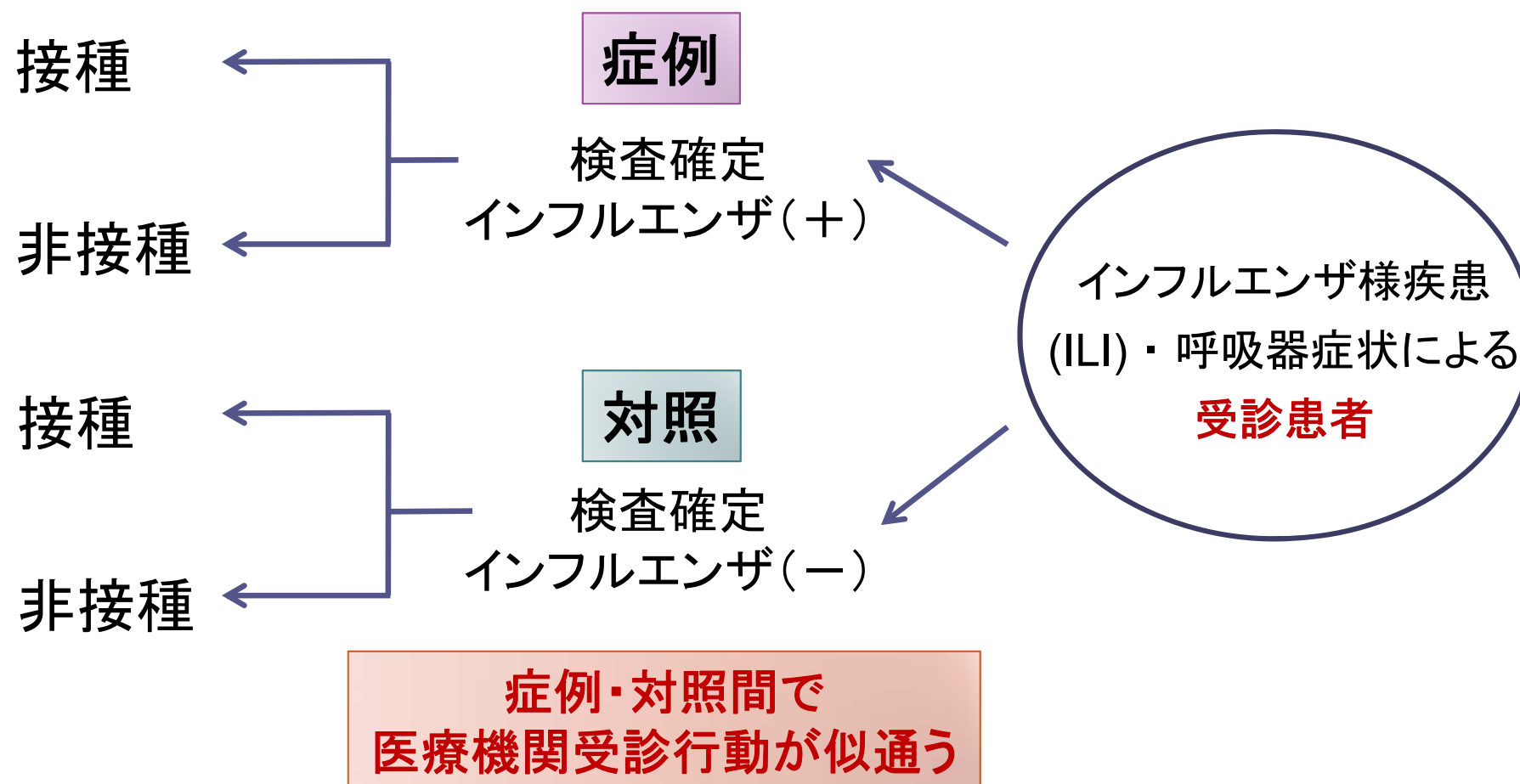
ハガキ・電話で「全員に」「毎週」、  
インフルエンザ様疾患の発病を調査

調査の方向

(コホートを追跡し、疾病の発生状況を調査)

接種群・非接種群を  
等しいintensityで追跡

# 症例・対照研究, *test-negative design*



調査の方向 (過去にさかのぼって曝露状況を調査)

# 症例・対照研究 (test-negative design) による インフルエンザワクチンの有効性評価

- 対象：インフルエンザ様疾患 (ILI) 等による受診患者
- 検査によりインフルエンザ診断 (real-time RT-PCR法など)
- 症例：陽性者
- 対照：陰性者 (test-negative control)

**US: the Flu-VE Network**  
(starting at 2004-05 season)

Effectiveness of Seasonal Influenza Vaccines  
in the United States During a Season With  
Circulation of All Three Vaccine Strains

John J. Treanor,<sup>1</sup> H. Keipp Talbot,<sup>2</sup> Suzanne E. Ohmit,<sup>3</sup> Laura A. Coleman,<sup>4</sup> Mark G. Thompson,<sup>2</sup> Po-Yung Cheng,<sup>7</sup>  
Joshua G. Petrie,<sup>5</sup> Geraldine Lofthus,<sup>1</sup> Jennifer K. Meece,<sup>6</sup> John V. Williams,<sup>2,3</sup> LaShondra Berman,<sup>7</sup> Caroline Brees  
Hall,<sup>1</sup> Arnold S. Monto,<sup>5</sup> Marie R. Griffin,<sup>2,4</sup> Edward Belongia,<sup>6</sup> and David K. Shay<sup>7</sup> for the US Flu-VE Network

**Canada**

(starting at 2004-05 season)

Interim estimates of influenza vaccine effectiveness in  
2012/13 from Canada's sentinel surveillance network,  
January 2013

D M Skowronski (danuta.skowronski@bccdc.ca)<sup>1,2</sup>, N Z Janjua<sup>1,2</sup>, G De Serres<sup>1,4,5</sup>, J A Dickinson<sup>6</sup>, A-L Winter<sup>7</sup>, S M Mahmud<sup>8,9</sup>,  
S Sabaiduc<sup>1</sup>, J B Gubbay<sup>10</sup>, H Charest<sup>3</sup>, M Petric<sup>1,2</sup>, K Fonseca<sup>11</sup>, P Van Caeselele<sup>12</sup>, T L Kwindt<sup>1,2</sup>, M Kraiden<sup>1,2</sup>, A Eshaghi<sup>7</sup>, Y Li<sup>13,14</sup>

**Europe: I-MOVE**

(starting at 2008-09 season)



統一的手法で、継続的に  
「ワクチン有効性をモニタリング」

# 目的

---

- 海外で実施中の **test-negative design** を参考に、わが国におけるインフルエンザワクチンの有効性をモニタリングする。
- 対象：**6歳未満の小児**
- 2013/14シーズンは、実行可能性を確認する**予備調査**を行う。  
(⇒ 2014/15シーズン以降、継続実施を予定)

# 方法 (1)

---

## ➤ 研究デザイン

- 多施設共同症例・対照研究

## ➤ 対象地域、協力医療機関

- 大阪府下の医療機関で、本研究への協力を同意が得られた小児科**(4施設)**  
(ふじおか小児科、松下こどもクリニック、くぼたこどもクリニック、武知小児科内科)

## ➤ 研究期間

- 登録開始：  
大阪府内のインフルエンザ定点あたり患者数が**「5人以上」**となった時点  
⇒ 流行終息まで

## ➤ 目標対象者数

- **1,200人**



# 方法 (2)

---

## ➤ 対象者

### 1) 適格基準

① 研究期間に、インフルエンザ様疾患 (ILI\*) で協力医療機関を受診した小児

\* 定義 : 発熱  $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$  plus (咳, 咽頭痛, 鼻汁 and/or 呼吸困難)

② 発症～受診  $\leq 7$ 日

③ 2013年9月1日の時点で、月齢6ヵ月以上

④ 受診時年齢 : 6歳未満

### 2) 除外基準

- 2013/14シーズンに、すでに検査確定インフルエンザと診断されていた
- インフルエンザワクチン接種後、アナフィラキシーを呈したことがある
- 今回のILIに対して、すでに抗インフルエンザ薬を投与されている
- 今回のILIが入院中に出現
- 施設に入所中
- 大阪府外に居住

# 方法 (3)

## ➤ 情報収集

- 今シーズンのインフルエンザワクチン接種日

協力施設で接種 ⇒ 医師が、診療録の情報を転記

他施設で接種 ⇒ 保護者が、母子健康手帳の情報を転記

《参考》 国内における当該シーズンのワクチン株

A/California/7/2009(X-179A) (H1N1)pdm09

A/Texas/50/2012(X-223) (H3N2)

B/Massachusetts/02/2012(BX-51B) (山形系統)

- 自記式質問票：同胞数, 通園有無, 既往歴, 昨シーズンのワクチン接種歴 など

## ➤ 症例と対照

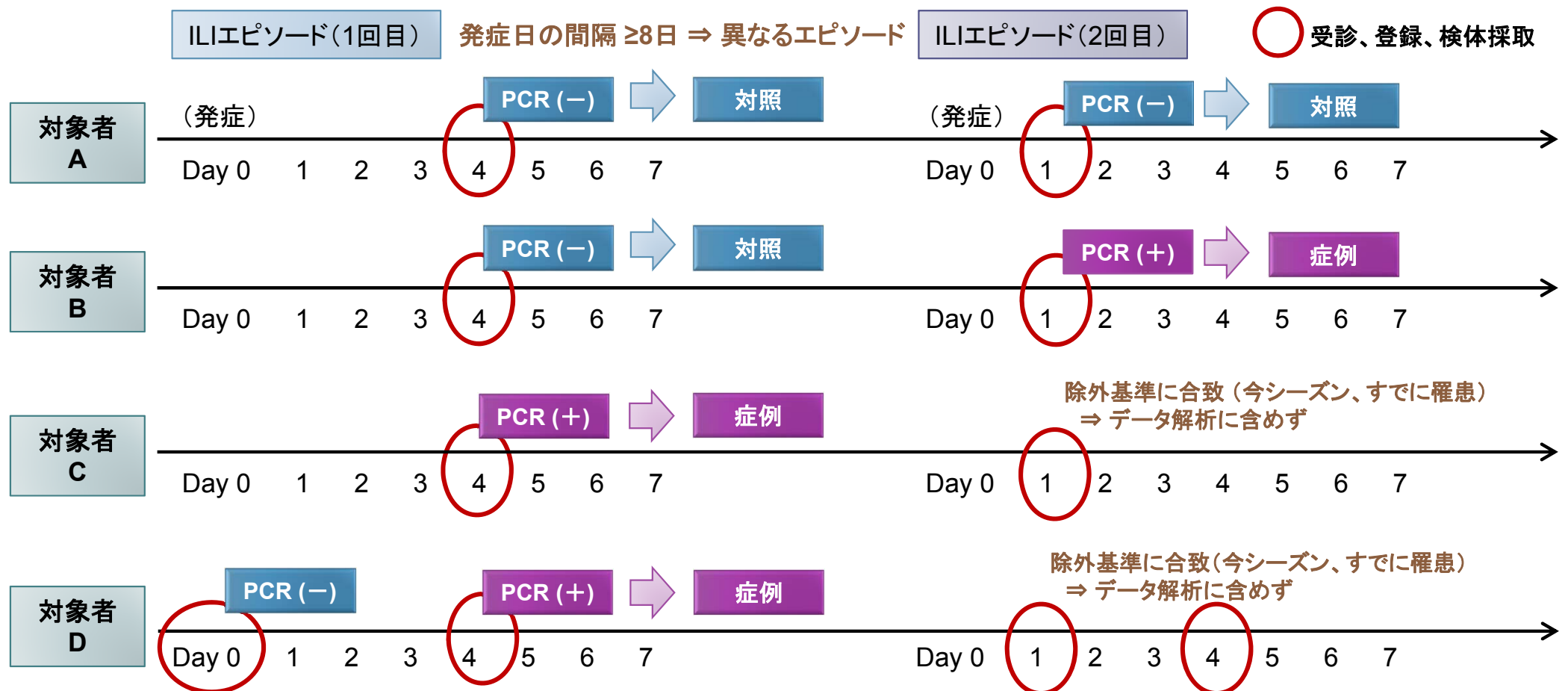
- 受診時に鼻汁吸引液採取 (JMS気管カテーテル)  
⇒ 全例、迅速診断に加え、**real-time RT-PCR** (国立感染症研究所のマニュアルに従って実施)
- 症例**：インフルエンザ陽性、対照：インフルエンザ陰性

# 方法 (4)

## 統計解析 (1): 複数回登録者の取り扱い

● **Density case-control study** ⇒ “**person-time (人-時)**” をサンプリング

- 「ILI エピソード」\* ごとに取り扱いを考える \* 発症後7日間までは、1つのILIエピソードと扱う
- 「同一のILIエピソード内」に「2回以上登録」 ⇒ **最も遅い登録情報を採用**



# 方法 (5)

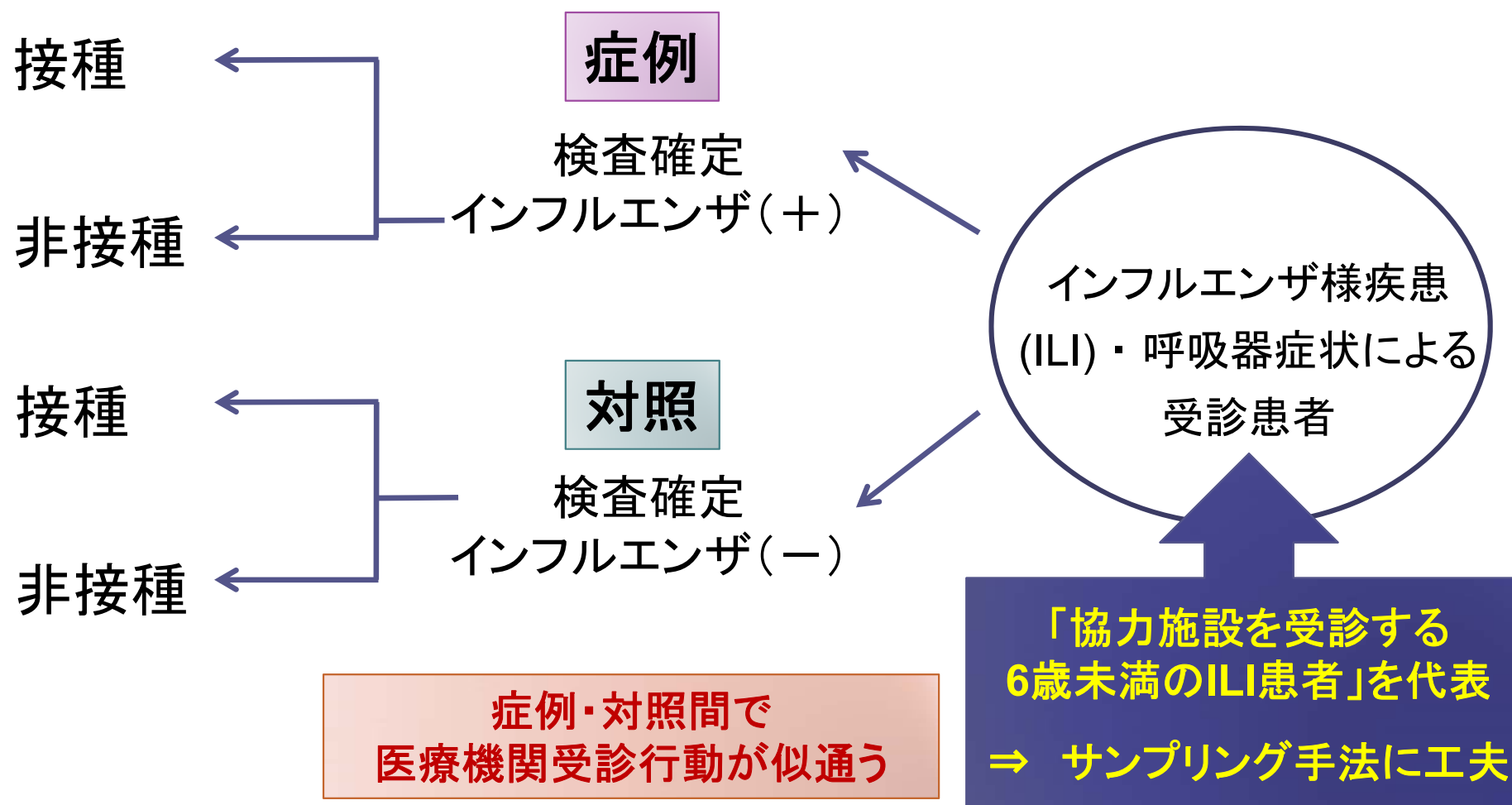
## ➤ 統計解析 (2) : ワクチン有効性

- 発症前14日以内のワクチン接種 ⇒ 「接種なし」と扱う
- 多重ロジスティック回帰モデル ⇒ ワクチン接種のオッズ比(OR)算出  
有効率 =  $(1 - OR) \times 100\%$
- 調整変数
  - 性、年齢(2歳階級毎)、発症～受診の日数、通園有無、同胞有無、  
基礎疾患による通院、過去1年間の医療機関受診回数  
昨シーズンのインフルエンザワクチン接種歴、昨シーズンの医師診断インフルエンザ歴
- Conditional model : 「施設」 「登録週」 「最高体温(38.0-38.9/≥39.0)」で層化

接種率、非インフルエンザによるILIの混入 : 時間とともに変化

症状が軽いと受診しない? ⇒ 症状の重篤度を考慮

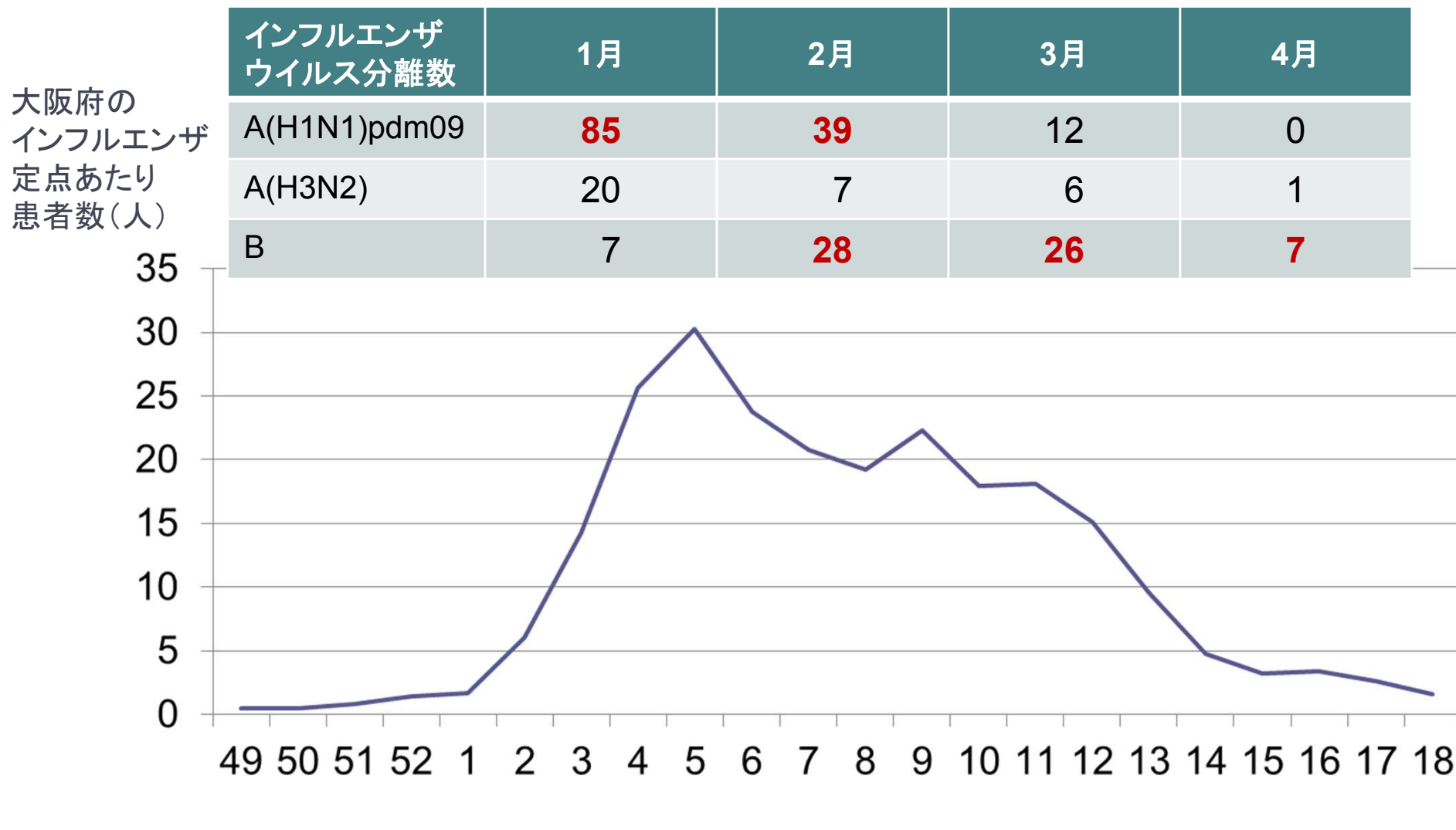
# 症例・対照研究, *test-negative design*



← 調査の方向(過去にさかのぼって曝露状況を調査)

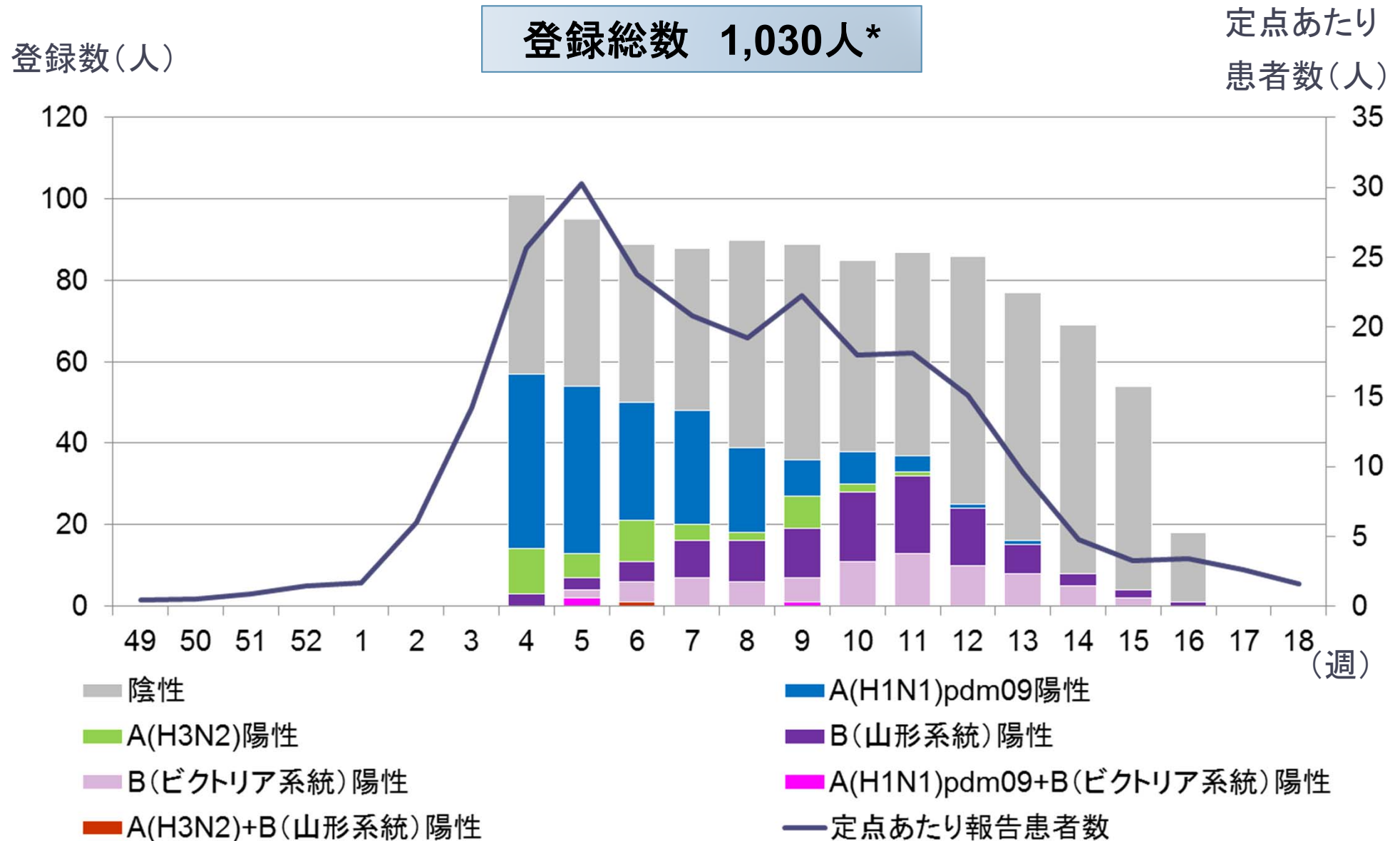
# 結 果

# 感染症発生動向調査・病原微生物検出情報 (大阪府, 2013/14シーズン)



# 登録数の推移(第4週～第16週)

(第16週は2日のみ登録実施)



\* 2人は採取検体が少量のためPCRに付すことができず、図には含めていない



# 解析対象の設定 (人 = episode)

1,030人

- n=48 Density case-control studyの概念に基づき除外  
(例: 発症後7日以内に複数回登録)

982人

## データ解析より除外

- n=2 採取検体が少量のため、PCRできず
- n=19 今シーズンのインフルエンザワクチン接種日  
(保護者申告): 不明

解析対象 (1) : 961人

大阪府の定点あたり  
インフルエンザ報告患者数  $\geq 5$  人の期間  
⇒ 第4週～第13週の登録に限定

解析対象 (2) : 825人

解析対象 (1) と (2) で  
結果変わらず

流行期に限定した  
(2) の結果を採用

➤ 解析対象825人のうち、32人は2回登録

➤ **PCR結果 (N=825)**

	人数
インフルエンザ 陰性(対照)	438
インフルエンザ 陽性(症例)	387
A (H1N1)pdm09	181
A (H3N2)	43
B(山形系統)	95
B(ビクトリア系統)	64
A (H1N1)pdm09 + B(ビクトリア系統)	3
A (H3N2) + B(山形系統)	1

# 特性比較 (1)

	n (%) あるいは 中央値 [範囲]		P値	
	症例 (N=387)	対照 (N=438)		
男児	225 (58)	234 (53)	0.17	
年齢(歳)	<b>3</b> [0-5]	> 2 [0-5]	<b>&lt;0.01</b>	
	0.5-0.9	5 (1)	3 (1)	<b>&lt;0.01</b>
	1.0-1.9	75 (19)	152 ( <b>35</b> )	
年齢(歳)	2.0-2.9	75 (19)	98 (22)	
	3.0-3.9	79 (20)	71 (16)	
	4.0-4.9	71 (18)	71 (16)	
	5.0-5.9	82 ( <b>21</b> )	43 (10)	
同胞(あり)	294 ( <b>76</b> )	> 293 (67)	<b>&lt;0.01</b>	
通園(あり)	295 (76)	318 (73)	0.23	
基礎疾患* による通院(あり)	68/386 (18)	91 (21)	0.25	
基礎疾患* による 2013年9月以降の入院(あり)	2/386 ( <b>1</b> )	< 11/437 (3)	<b>0.02</b>	

数値の丸めのため、%の合計が100とならないことがある。

\* 呼吸器疾患、心疾患、腎疾患、神経疾患、血液疾患、アレルギー、免疫抑制状態など。

## 特性比較 (2)

	n (%)		P値	
	症例 (N=387)	対照 (N=438)		
過去1年間の医療機関受診回数	0-4 回	232 (60)	211 (48)	<b>0.01</b>
	5-9 回	89 (23)	107 (24)	
	≥10 回	66 ( <b>17</b> ) <	120 (27)	
昨シーズンの インフルエンザワクチン接種(あり)	126 ( <b>33</b> ) <	192/436 (44)	<b>&lt;0.01</b>	
昨シーズンの 医師診断インフルエンザ(あり)	56 ( <b>14</b> ) >	41/435 (9)	<b>0.03</b>	
今シーズンの インフルエンザワクチン接種(あり)	130 ( <b>34</b> ) <	243 (55)	<b>&lt;0.01</b>	
今シーズンの インフルエンザワクチン接種回数	0 回	257 (66)	195 (45)	<b>&lt;0.01</b>
	1 回	44 (11)	68 (16)	
	2 回	86 ( <b>22</b> ) <	175 (40)	

数値の丸めのため、%の合計が100とならないことがある。

## 受診時の症状比較

	n (%) あるいは 中央値 [範囲]		P値	
	症例 (N=387)	対照 (N=438)		
最高体温 (°C)	<b>39.0</b> [38.0-42.0]	> 38.8 [38.0-40.9]	<b>&lt;0.01</b>	
最高体温 (°C)	38.0-38.9	193 (50)	268 (61)	<b>&lt;0.01</b>
	≥39.0	194 ( <b>50</b> )	170 (39)	
咳 (あり)	306 ( <b>79</b> )	> 320 (73)	<b>0.04</b>	
咽頭痛 (あり)	84 (22)	75 (17)	0.09	
鼻汁 (あり)	333 ( <b>86</b> )	< 405 (92)	<b>&lt;0.01</b>	
呼吸困難感 (あり)	48 (12)	72 (16)	0.10	
発症～受診 (日)	1 [0-7]	1 [0-7]	<b>&lt;0.01</b>	
	0	79 (20)	67 (15)	<b>0.01</b>
発症～受診 (日)	1-2	260 (67)	286 (65)	
	≥3	48 ( <b>12</b> )	< 85 (19)	

数値の丸めのため、%の合計が100とならないことがある。

# 2013/14シーズンのワクチン接種のオッズ比

OR (95%CI)

	Crude <sup>a</sup>	Adjusted <sup>b</sup>	Adjusted <sup>b,c</sup>	Adjusted <sup>b,d</sup>
接種(あり)	<b>0.46 (0.34-0.62)</b>	<b>0.49 (0.32-0.75)</b>	<b>0.47 (0.29-0.75)</b>	<b>0.47 (0.29-0.75)</b>
接種回数 0回	1.00	1.00	1.00	1.00
1回	<b>0.53 (0.33-0.85)</b>	<b>0.49 (0.27-0.90)</b>	<b>0.51 (0.27-0.97)</b>	<b>0.49 (0.25-0.96)</b>
2回	<b>0.43 (0.30-0.60)</b>	<b>0.49 (0.31-0.76)</b>	<b>0.45 (0.28-0.75)</b>	<b>0.46 (0.28-0.76)</b>
	<b>Trend P: &lt;0.01</b>	<b>Trend P: &lt;0.01</b>	<b>Trend P: &lt;0.01</b>	<b>Trend P: &lt;0.01</b>

ワクチン有効率  
 $(1 - 0.49) \times 100 = 51\%$

有効率: 1回接種 ≒ 2回接種

a Conditional model, 「施設」「登録週」「最高体温(38.0-38.9/≥39.0)」で層化

b 調整変数: 性, 年齢(0-1/2-3/4-5歳), 発症～受診の日数(0-2/≥3日), 同胞有無, 通園有無, 基礎疾患による通院, 過去1年間の医療機関受診回数(0-4/5-9/≥10回), 昨シーズンのインフルエンザワクチン接種歴, 医師診断インフルエンザ歴

c 発症～受診の日数が0日(発症当日に受診)した者を除外(n=146) ……偽陰性の可能性を考慮

d さらに、基礎疾患により2013年9月以降に入院した者を除外(n=158) ……入院により、接種の機会を逃した可能性を考慮

## 2013/14シーズンのワクチン接種のオッズ比(2歳階級毎)

		Adjusted <sup>a</sup> OR (95%CI)		
		0-1歳	2-3歳	4-5歳
接種(あり)		<b>0.29 (0.09-0.92)</b> 有効率: 71%	<b>0.50 (0.23-1.09)</b> 有効率: 50%	0.68 (0.25-1.86) 有効率: 32%
接種回数	0回	1.00	1.00	1.00
	1回	0.41 (0.05-3.10)	0.58 (0.19-1.73)	0.44 (0.12-1.56)
	2回	<b>0.27 (0.08-0.93)</b>	<b>0.49 (0.22-1.08)</b>	0.75 (0.27-2.05)
		<b>Trend P: 0.03</b>	<b>Trend P: 0.08</b>	Trend P: 0.94

a Conditional model, 「施設」「登録週」「最高体温(38.0-38.9/≥39.0)」で層化.

調整変数: 性, 発症～受診の日数(0-2/≥3日), 同胞有無, 通園有無, 基礎疾患による通院,

過去1年間の医療機関受診回数(0-4/5-9/≥10回), 昨シーズンのインフルエンザワクチン接種歴, 医師診断インフルエンザ歴

## 2013/14シーズンのワクチン接種のオッズ比(型別, A型)

		Adjusted <sup>a</sup> OR (95%CI)		
		A型	A(H1N1)pdm09型	A(H3N2)型
接種(あり)		<b>0.50 (0.30-0.84)</b>	<b>0.48 (0.27-0.83)</b>	<b>0.33</b> (0.09-1.25)
接種回数	0回	1.00	1.00	1.00
	1回	0.61 (0.28-1.32)	0.63 (0.27-1.44)	0.21 (0.03-1.44)
	2回	<b>0.48 (0.28-0.82)</b>	<b>0.44 (0.24-0.79)</b>	0.36 (0.09-1.36)
		<b>Trend P: 0.01</b>	<b>Trend P: 0.01</b>	Trend P: 0.22

a Conditional model, 「施設」「登録週」「最高体温(38.0-38.9/≥39.0)」で層化.

調整変数: 性, 年齢(0-1/2-3/4-5歳), 発症～受診の日数(0-2/≥3日), 同胞有無, 通園有無, 基礎疾患による通院,

過去1年間の医療機関受診回数(0-4/5-9/≥10回), 昨シーズンのインフルエンザワクチン接種歴, 医師診断インフルエンザ歴



## 2013/14シーズンのワクチン接種のオッズ比(型別, B型)

		Adjusted <sup>a</sup> OR (95%CI)		
		B型	B型, 山形系統	B型, ビクトリア系統
接種(あり)		<b>0.40 (0.21-0.76)</b>	0.65 (0.28-1.56)	<b>0.24 (0.10-0.59)</b>
接種回数	0回	1.00	1.00	1.00
	1回	<b>0.28 (0.12-0.69)</b>	0.67 (0.22-2.02)	<b>0.10 (0.02-0.44)</b>
	2回	<b>0.44 (0.22-0.85)</b>	0.65 (0.27-1.59)	<b>0.28 (0.11-0.68)</b>
		<b>Trend P: 0.04</b>	Trend P: 0.38	<b>Trend P: 0.02</b>

a Conditional model, 「施設」「登録週」「最高体温(38.0-38.9/≥39.0)」で層化.

調整変数: 性, 年齢(0-1/2-3/4-5歳), 発症~受診の日数(0-2/≥3日), 同胞有無, 通園有無, 基礎疾患による通院,

過去1年間の医療機関受診回数(0-4/5-9/≥10回), 昨シーズンのインフルエンザワクチン接種歴, 医師診断インフルエンザ歴

# 考察 (1)

- 6歳未満児におけるインフルエンザワクチンの有効率: **51%**
  - **今までの知見**(コホート研究): ワクチン有効率 **約25%**

Fujieda M, et al. Vaccine 2006; Ochiai H, et al. Vaccine 2009

結果指標は「インフルエンザ様疾患」

※ 毎週の手紙で発病調査、対象者を「等しいintensity」で追跡

⇒ 有効率は過小評価される

**本研究結果は、**

**今までの知見から考えると 「予想の範囲内」**

- 有効率は、**1回接種と2回接種で同等**
  - 「初めて接種を受けたシーズンであったか？」の情報を得ていない
    - ⇒ 次シーズンの課題

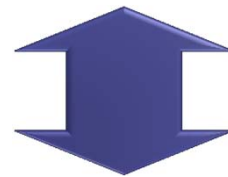
## 考察 (2)

➤ **年齢階級別の有効率 : 0-1歳 > 2-3歳 > 4-5歳**

- 過去の報告では、年齢層にかかわらず同等の有効率

6カ月～2歳 : 58%, 3～8歳 : 69% (2010/11シーズン, 米国, test-negative design)

Treanor JJ, et al. *Clin Infect Dis*. 2012



- **0～1歳** : 既存抗体を有していないと考えられる  
⇒ **ワクチンそのものの効果を鋭敏に検出できた可能性?**
- **2歳以上** : 過去の罹患歴などの影響により、**非接種でも抗体を有している?**  
⇒ 有効率を検出しにくい?

## 考察 (3)

---

➤ A型に対する有効率: **50%**

➤ 亜型別

- A(H1N1)pdm09型: **52%**

流行株とワクチン株の合致を反映

- A(H3N2)型: **67%**

**統計学的有意に到らなかったのは、検出力の不足** (陽性の症例が少なかった)

ただし、

最近のA(H3N2)ワクチン株では、卵馴化による抗原変異が顕著

## 考察 (4)

- B型に対する有効率: **60%**
- 系統別: 山形系統 (=今シーズンのワクチン株の系統): **35%** < **ビクトリア系統: 76%**

### ■ 2013/14シーズン前, 血清疫学調査, HI抗体価 $\geq 1:40$ を有する者の割合 (0~4歳)

B/Massachusetts/2/2012 [山形系統, 2013/14シーズンワクチン株] 約10%

B/Brisbane/60/2008 [ビクトリア系統, 2011/12シーズンワクチン株] 約15%

### ■ 過去2シーズンの状況

	B型ワクチン株	B型の流行状況
2012/13シーズン	山形系統	混合流行(山形7:ビクトリア3)
2011/12シーズン	ビクトリア系統	混合流行(山形1:ビクトリア2)

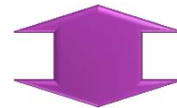
国立感染症研究所. 「今冬のインフルエンザの発生動向 (2013/14シーズン)」およびIASRより.

- 「登録前にA型罹患、その後B型に罹患して受診」した者を登録できなかった  
⇒ 次シーズンはプロトコールを修正

## 考察 (5)

### ➤ 本研究の特色

- Test-negative design ⇒ 「受診行動に起因するバイアス」を制御
- 鼻汁吸引検体＋PCR法 ⇒ より確実な診断
- 「協力施設を受診する6歳未満のILI患者」を代表しうるサンプリング手法



安易に“test-negative design”を適用すると、  
混乱を招く結果を導きうる

**【例】 医師がインフルエンザを診断する過程で交絡が生じる**

(体温が高い者やワクチン非接種者に対して迅速診断検査を実施しやすい、など)



**症例が母集団を適格に代表せず、バイアスを導く**

小笹晃太郎, 他.

厚労省研究班「インフルエンザをはじめとした、各種の予防接種の政策評価に関する分析疫学研究」

平成17年度総括・分担研究報告書、平成18年度総括・分担研究報告書

## 結 語

---

- 2013/14シーズンの大阪府において、  
6歳未満児を対象に、インフルエンザワクチンの有効性を評価
  
- ワクチン有効率：**51% (統計学的に有意)**
  
- 有効率は、
  - 1回接種 ≒ 2回接種
  - 0-1歳 > 2-3歳 > 4-5歳
  - A型・B型にかかわらず有効